

VU Research Portal

Management of advanced non-small cell lung cancer: moving towards a more personalised approach

Lind, J.S.W.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Lind, J. S. W. (2012). *Management of advanced non-small cell lung cancer: moving towards a more personalised approach*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

CHAPTER 13

Nederlandse samenvatting en discussie

Longkanker is de meest voorkomende kankersoort ter wereld met een incidentie van 1.35 miljoen. Daarbij is longkanker de belangrijkste oorzaak van de met kanker samenhangende sterfte bij zowel mannen als vrouwen, met ongeveer 1.2 miljoen doden per jaar.¹ In Nederland werden er in 2007 10,533 nieuwe gevallen gediagnosticeerd en overleden 9,773 mensen aan longkanker.² Onderscheiden wordt het kleincellig longcarcinoom (incidentie: 15%) en het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC; incidentie: 85%). De prognose wordt bepaald door het stadium van de ziekte en de algehele conditie, zogeheten “performance status”, van de patiënt. Helaas presenteert het merendeel van de patiënten zich in het stadium waarin de ziekte op afstand is gemetastaseerd: stadium IIIB of IV. Voor deze stadia is vooralsnog geen curatieve behandeling voorhanden. Tot voor kort bestond de standaardbehandeling voor patiënten met stadium IIIB/IV NSCLC en een goede algehele conditie uit platinabevattende combinatie chemotherapie. Echter in de laatste jaren is er een plateau bereikt in de resultaten van behandeling: in recente fase III-studies is de mediane overleving ongeveer 8-12 maanden en de 1-jaarsoverleving 33-46%.³⁻⁷ Recent onderzoek van de (moleculaire) biologie van kanker heeft specifieke kenmerken van de kankercel en het micromilieu geïdentificeerd.⁸ Dit heeft geleid tot het ontwikkelen van nieuwe doelgerichte therapieën, zogenaamde ‘targeted’ therapieën. De epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-tyrosine kinase remmers (TKIs) erlotinib en gefitinib en de angiogeneseremmer bevacizumab zijn al goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd NSCLC. Helaas, zoals bij chemotherapie, reageren niet alle patiënten op deze nieuwe middelen. De grote uitdaging is niet alleen het ontwikkelen van nieuwe middelen maar ook het identificeren van biomarkers die voorspelen welke patiënten baat hebben van welke middelen zodat de behandeling uiteindelijk op het individu kan worden toegepast, of te wel een geïndividualiseerde behandeling. Targeted therapieën zijn meer cytostatisch dan cytotoxisch. Hierdoor is de standaard anatomisch gebaseerde RECIST responsmeting minder toepasbaar. Er is dus ook behoefte voor nieuwe, betere responsmetingen en technieken.

Het werk dat hier gepresenteerd wordt, maakt deel uit van het onderzoek dat aan het VU Medisch Centrum wordt verricht naar het verbeteren en individualiseren van de behandeling van patiënten met gevorderd NSCLC. **Deel 1** evalueert nieuwe behandelingsstrategieën en **Deel 2** onderzoekt nieuwe biomarkers voor patiëntselectie en responsevaluatie.

Deel 1: nieuwe behandelingsstrategieën

Hersenmetastasen (HM) komen in ongeveer 30-50% van patiënten met NSCLC voor en gaan gepaard met een zeer slechte kwaliteit van leven en prognose.^{9,10} Ongeveer 10-20% van de patiënten presenteren zich met synchrone HM. De traditionele behandeling van

deze patiënten richt zich enkel op de HM door middel van hersenbestraling, of te wel whole brain radiotherapy (WBRT). De mediane overleving na WBRT is 3-6 maanden en bijna de helft van de patiënten overlijdt aan intracranieële ziekte progressie.^{10,11} Recent is gebleken dat een subset van patiënten met HM behandeld met stereotactische radiotherapie of radiochirurgie een langere overleving heeft.¹²⁻¹⁴ Nu is dan de vraag of en hoe de primaire longtumor te behandelen. De overleving van deze patiënten lijkt beïnvloedt door de behandelingsstrategie van de primaire tumor: agressieve behandeling (chirurgie of hoge dosis radiotherapie) geeft een overleving tussen 12.4 en 24 maanden.¹⁵⁻²⁰ Agressieve behandeling van de primaire tumor na behandeling van HM is echter nog steeds controversieel mede omdat er geen duidelijk patiënten selectie criteria bestaan.

Hoofdstuk 2 beschrijft een overzicht van 167 patiënten met nieuw gediagnosticeerd NSCLC en synchrone hersenmetastasen behandeld in ons centrum tussen november 2000 en juni 2009, met als doel het identificeren van patiëntengroepen voor wie radicale behandeling van de primaire tumor aangewezen is. Bijna 30% van de 86 patiënten die chirurgie/radiochirurgie onderging voor HM onderging vervolgens radicale behandeling (chirurgie of hoge dosis radiotherapie) van de primaire tumor. De mediane overleving (28.4 maanden) van deze groep was significant langer dan degene die chemotherapie (12.1 maanden) of alleen ondersteunde behandeling (5.6 maanden) onderging. De overleving van patiënten met chirurgie/radiochirurgie voor HM werd ook beïnvloed door het stadium van intrathoracale ziekte: 18.5 maanden, 9.4 maanden en 2.7 maanden voor patiënten met respectievelijk stadium I, III en IV. Radicale thoracale behandeling in patiënten die in aanmerking komen voor chirurgie/radiochirurgie voor synchrone HM lijkt dus gerechtvaardigd, zelfs bij stadium III intrathoracale ziekte.

De meerderheid van de patiënten presenteert zich echter met multipale HM en/of uitgebreide extracranieële ziekten, waardoor zij niet in aanmerking komen voor agressieve behandeling. Voor deze patiënten blijft WBRT de standaardbehandeling. De mediane overleving van de 81 patiënten die WBRT onderging was slechts 3.7 maanden. Chemotherapie was geassocieerd met een langere overleving vergeleken met enkel ondersteunende behandeling na WBRT, alhoewel dit maar 5.7 maanden was. Verder onderzoek naar andere behandelingsstrategieën voor patiënten met synchrone HM blijft noodzakelijk.

Recente data wijzen op effectiviteit van EGFR TKIs in patiënten met HM bij NSCLC.²¹⁻²⁶ Daarbij lijkt EGFR inhibitie het effect van radiotherapie te versterken, in ieder geval bij hoofd- en halstumoren.²⁷ Onze hypothese was dat de prognose van patiënten met HM

bij NSCLC die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiochirurgie misschien verbeterd wordt door het combineren van EGFR remmers met WBRT. Doormiddel van een dosisesescalatie, 2-cohort fase I trial hebben wij de veiligheid van WBRT met concurrent en onderhoud erlotinib geëvalueerd, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**. Alle 11 geïncludeerde patiënten ontvingen WBRT (30 Gy in 10 fracties) met concurrent erlotinib (100mg/dag in cohort 1 en 150mg/dag in cohort 2) gevolgd door onderhoud erlotinib (150mg/dag). Concurrent erlotinib startte 1 week voor en continueerde gedurende WBRT. De behandeling werd goed verdragen en was veilig. Er werd geen behandelingsgerelateerde neurotoxiciteit geobserveerd en enkel bij 2 patiënten graad 3 bijwerkingen (acneiform huiduitslag en vermoeidheid). Daarbij was de intracranieële ziekte “control rate” veelbelovend: slechts 1 patiënt ontwikkelde intracranieële progressie en van de 7 patiënten met neurologische beeldvorming na 3 maanden hadden 5 intracranieële respons en 2 stabiele ziekte. Een groter, gerandomiseerd fase II studie waarin de effectiviteit van deze combinatie behandeling wordt geëvalueerd, lijkt gerechtvaardigd. Daarentegen, overleden 2 patiënten tijdens de onderhoudsfase aan een erlotinib-gerelateerde interstitiële longziekten en ontwikkelden 6 patiënten extracranieële progressie. In een ongeselecteerde Westerse populatie lijkt onderhoudsbehandeling met erlotinib monotherapie na WBRT een geringe effectiviteit en veiligheid te hebben.

Angiogenese is het proces waarin nieuwe bloedvaten ontstaan uit al bestaande bloedvaten, hetgeen noodzakelijk is voor tumorgroei en metastasering. Er zijn recent meerdere angiogeseremmers ontwikkeld. **Hoofdstuk 4** beschrijft de voornaamste angiogeneremmers die onderzocht worden voor de behandeling van NSCLC. De belangrijkste factor in angiogenese is de vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF).²⁸ De VEGF signaaltransductieroute kan op 2 manieren worden geblokkeerd: 1. directe VEGF remming door monoklonaal anti-VEGF-antilichamen, zoals bevacizumab, of 2. VEGF remming door tyrosine kinase remmers zoals sorafenib, sunitinib, montasenib en cediranib. Momenteel is bevacizumab, in combinatie met platinabevattende chemotherapie, de enige geregistreerde angiogeneseremmer voor de behandeling van gemetastaseerd (niet-plaveiselcel) NSCLC.^{29,30} Tot op heden zijn de resultaten van andere angiogeneseremmers hoopgevend alhoewel bescheiden. Verder onderzoek zal hun potentiële rol in de behandeling van NSCLC verduidelijken.

Er bestaat een wisselwerking tussen de EGFR en de VEGF signaaltransductieroutes. Preklinisch en vroege klinisch onderzoek toont een toegenomen antitumor effect na het gelijktijdig remmen van deze signaaltransductieroutes. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van de eerste fase II studie waarin de effectiviteit en veiligheid van erlotinib (150 mg/dag) plus sorafenib (800 mg/dag) in chemotherapienaïef gevorderd NSCLC

wordt bestudeerd. Het percentage van de 50 geïnccludeerde patiënten zonder progressie, of te wel de non-progression rate (NPR), na 6 weken behandeling was 74% en het tumorresponspercentage 28%. De mediane tijd tot progressie (TTP) was 5.5 maanden en de mediane overleving 10.9 maanden. Deze veelbelovende resultaten werden behaald ondanks (mogelijk sorafenib geïnduceerd) verlaagde erlotinib spiegels. Het veiligheidsprofiel was acceptabel met slechts één mogelijk behandelinggerelateerde dood.

Verkenkend onderzoek in deze studie toonde een hogere tumorresponspercentage (71%) en langere TTP en overleving in patiënten met een activerende mutatie in het voor EGFR coderende gen vergeleken met patiënten zonder deze mutaties. Het is bekend dat activerende *EGFR* mutaties, met name in exonen 19 en 21, geassocieerd zijn met een hoge sensitiviteit voor EGFR TKIs. Studies met eerstelijns EGFR TKI in patiënten met deze mutaties behalen tumorresponspercentage tot 70%, PFS tot 14 maanden en mediane overleving tot 27 maanden.^{31,32} Tevens toonde een aantal recente fase III studies dat eerstelijns erlotinib of gefitinib in patiënten met deze *EGFR* mutaties een langere (progressievrije) overleving geeft dan chemotherapie.³³⁻³⁶ Onze resultaten zijn vergelijkbaar met deze studies. Dit suggereert dat de combinatie van sorafenib en erlotinib niet beter is dan EGFR TKI monotherapie als eerstelijns behandeling in patiënten met activerende *EGFR* mutaties. Verder onderzoek naar deze combinatie in deze patiëntengroep lijkt dus niet gerechtvaardigd. De resultaten in patiënten zonder een activerende *EGFR* mutatie (*EGFR* mutatie negatief) waren ook niet voldoende om verder onderzoek te verrichten naar eerstelijns sorafenib plus erlotinib in deze subgroep. Echter het tumorresponspercentage van 19% is hoger dan dat vermeld in eerdere studies met EGFR TKI monotherapie in *EGFR* mutatie negatieve patiënten. Verder onderzoek naar sorafenib plus erlotinib als vervolgbehandeling, oftewel “salvage therapie”, in *EGFR* mutatie negatieve patiënten lijkt daarom wel gerechtvaardigd. Immers, data van een gerandomiseerd fase II studie van sorafenib en erlotinib versus erlotinib in eerder behandelde gevorderd NSCLC zijn onlangs gepubliceerd.³⁷ Subset analyse toonde een PFS en overlevingsvoordeel in *EGFR* mutatie negatief en EGFR FISH-negatieve patiënten behandeld met de sorafenib/erlotinib combinatie.

Deel 2: nieuwe biomarkers voor patiënt selectie en responsevaluatie.

De nieuwe targeted therapieën worden in het algemeen als veilig beschouwd. Echter, er worden een aantal nieuwe en soms zelfs fatale bijwerking beschreven. **Hoofdstuk 6** bespreekt 2 patiënten met histologisch bewezen, fatale erlotinib geassocieerde interstitiële longziekten (ILD). Na het starten van erlotinib ontwikkelde beide patiënten klinisch en radiologische verschijnselen van ILD resulterend in respiratoire insufficiëntie

en uiteindelijke hun overlijden. Obductie bevestigde diffuus alveolaire schaden als de doodsoorzaak. **Hoofdstuk 7** beschrijft de resultaten van een fase I studie van chemotherapie, gevolgd door thoracale radiotherapie met concurrent bevacizumab voor inoperabel stadium III NSCLC, welke vroegtijdig beëindigd werd nadat 4 van de 6 geïncludeerde patiënten graad ≥ 2 radiatie pneumonitis ontwikkelden. Gezien het toenemend gebruik van EGFR TKIs en angiogeneseremmers, is het belangrijk dat artsen op de hoogte zijn van deze serieuze en soms fatale complicaties. Dit soort toxiciteit benadrukt het belang van het selecteren van enkel patiënten die baat hebben van de behandeling en de noodzaak van vroege respons monitoring.

Activerende mutaties in *EGFR* zijn geassocieerd met een hoge a priori kans op EGFR TKI sensitiviteit, zoals hierboven besproken. **Hoofdstuk 8** beschrijft een casus met een *EGFR* (exon 21) gemuteerde NSCLC bij wie een dramatische tumorrespons bereikt wordt met enkel 1/3 van de standaard dosering, en subtherapeutische plasma spiegel, van erlotinib. Deze patiënte had een uitgebreide huiduitslag ontwikkeld met de volledige erlotinib dosering. Onze casus suggereert dat in patiënten met *EGFR* mutatie positief NSCLC en erlotinib geïnduceerde huiduitslag, dosisreductie tot “subtherapeutische” erlotinib spiegels effectief blijft, terwijl de ernst van de huidbijwerking afneemt.

Enerzijds zijn EGFR TKIs niet effectief in alle patiënten met een *EGFR* mutatie en anderzijds reageren sommige patiënten zonder een activerende *EGFR* mutatie wel op EGFR TKIs. Het identificeren van andere biomarkers voorspellend voor effectiviteit is van groot belang. **Hoofdstuk 9** beschrijft ons onderzoek waarin circulerende endotheel cellen (CECs) en CD133⁺ haematopoïetische progenitor cellen (HPCs) in 25 patiënten van de sorafenib plus erlotinib studie werden gemeten en vergeleken met een controle groep van 18 patiënten behandeld met bevacizumab plus erlotinib en 10 patiënten behandeld met erlotinib monotherapie. Er was een drievoudige stijging in CECs in de sorafenib plus erlotinib patiënten op dag 7 ($p < 0.0001$). Dit was vergelijkbaar met de bevacizumab/erlotinib patiënten ($p < 0.01$), maar werd niet gezien in de erlotinib monotherapie groep ($p = 0.8$), hetgeen een angiogeneseremmer specifiek effect suggereert. CD133⁺/HPCs daalde op dag 7 van sorafenib/erlotinib behandeling ($p < 0.0001$) maar bleven onveranderd met bevacizumab/erlotinib of erlotinib. Bovendien, hadden in de sorafenib/erlotinib groep responders een significant lager uitgang (baseline) CD133⁺/HPC aantal en baseline CD133⁺/HPC aantal kleiner dan de mediaan correleerde met een langere tijd tot progressie ($p = 0.04$). Uit deze resultaten blijkt dat verder onderzoek naar CD133⁺/HPC als potentieel biomarker voor effectiviteit van sorafenib plus erlotinib zinvol is.

Het voorspellen en monitoren van de effectiviteit van behandeling door middel van beeldvorming zoals positron emission tomography (PET) en dynamic contrast-enhanced computed tomography (DCE-CT) wordt toenemend onderzocht. Er zijn echter geen data voorhanden over patiënten met NSCLC behandeld met sorafenib of erlotinib. In een subgroep analyse van de sorafenib/erlotinib studie, hebben wij naar ons weten voor het eerst, de uitvoerbaarheid van seriële DCE-CT metingen van tumor perfusie in NSCLC patiënten onderzocht en deze metingen gecorreleerd met uitkomst (objectieve tumorrespons and PFS). Zoals in **Hoofdstuk 10** vermeldt, bleek seriële DCE-CT perfusie metingen haalbaar te zijn: tumor perfusie op baseline en 3 en/of 6 weken na behandeling kon in 23 van de 34 geïnccludeerde patiënten worden geanalyseerd. Tumor perfusie was significant lager na 3 ($p < 0.001$) en 6 weken ($p < 0.001$) behandeling, wat pleit voor het vermeende angiogenese remmend effect van sorafenib. Bovendien was er een correlatie tussen vroege tumor perfusie verandering en objectieve tumorrespons, met lagere tumor perfusie waarden op week 3 ($p = 0.03$) en 6 ($p = 0.04$) in patiënten met een objectieve tumorrespons vergeleken met patiënten die geen tumorrespons vertoonde. Daarbij was er een trend voor langere PFS ($p = 0.06$) bij lagere tumor perfusie. Ondanks een aantal belangrijke beperkingen die het routinematige gebruik van DCE-CT (vooralsnog) verhinderen, zijn onze resultaten veelbelovend en verder onderzoek naar de voorspellende waarde van DCE-CT in responsmetingen is aanbevolen.

Osteoblastische “flare” of respons als manifestatie van therapie effectiviteit is in enkele patiënten beschreven.³⁸⁻⁴¹ In **Hoofdstuk 11** presenteren wij de eerste casussen van osteoblastische laesies als uiting van respons tijdens erlotinib behandeling voor NSCLC. Met het toenemend gebruik van EGFR TKIs zoals erlotinib in NSCLC is de verwachting dat osteoblastische respons vaker zal worden gezien. Om te voorkomen dat een osteoblastische respons als ziekteprogressie (mis)geïnterpreteerd wordt, en daardoor tot het vroegtijdig stoppen van effectieve therapie leidt, moet de kennis van dit fenomeen onder artsen verspreid worden.

Toekomstverwachtingen

De introductie van de doelgerichte “targeted” therapieën betekent duidelijk een vooruitgang in de behandeling van gevorderd NSCLC. Het combineren van bevacizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling geeft een overlevingsvoordeel voorbij het historische gemiddelde van 12 maanden. EGFR TKIs zijn effectiever dan chemotherapie in patiënten met activerende *EGFR* mutaties en vormen de huidige aanbevolen eerstelijns behandeling in deze patiëntengroep. Echter, ondanks de geboekte vooruitgang zijn er een aantal belangrijke onopgeloste kwesties in de ontwikkeling van deze targeted therapieën. Het is bijvoorbeeld onduidelijk wanneer en hoe deze middelen veilig en effectief

met conventionele therapieën geïntegreerd kunnen worden om de klinische winst te maximaliseren en de toxiciteit te minimaliseren. Een voorbeeld van een nieuwe strategie, dat ook in ons centrum wordt onderzocht, is onderhoud, of zogenoemde “maintenance”, therapie na initiële behandeling. De recent gepubliceerde fase III SATURN studie toonde een langere PFS in patiënten met NSCLC die na eerstelijns chemotherapie behandeld werden met maintenance erlotinib vergeleken met placebo.⁴²

Het succesvol ontwikkelen en toepassen van effectieve middelen is afhankelijk van het vroeg kunnen identificeren van patiënten subgroepen die wel of geen baat hebben bij het middel. Dit kan aan de ene kant doormiddel van patiëntselectie gebaseerd op baseline patiënten- en tumorkarakteristieken die voorspellen voor klinisch effectiviteit of primaire (de novo) resistentie. Het is gebleken dat de aanwezigheid van een activerende *EGFR* mutatie voorspellend is voor sensitiviteit voor *EGFR* TKIs, zoals hierboven besproken. Recent geïdentificeerde biomarkers voor primaire *EGFR* TKI resistentie zijn exon 20 *EGFR* mutaties, *KRAS* mutaties (in 20-30% NSCLC) en *EML4-ALK* translocaties.⁴³ Echter, tumormutatie onderzoek is invasief, afhankelijk van voldoende tumorweefsel en is momenteel niet universeel beschikbaar. Met de opkomst van verbeterde test methodes en potentieel de mogelijkheid om mutatie bepalingen in bloed in plaats van tumorweefsel te verrichten, zal het gebruik van *EGFR* TKIs in *EGFR* mutatie NSCLC hopelijk in de nabije toekomst toenemen.⁴⁴⁻⁴⁶

Proteomics is een ander veelbelovend onderzoeksterrein op het gebied van voorspellende biomarkers van targeted therapieën. Recent is een matrix-assisted laser desorption ionisation (MALDI) mass spectrometry (MS) classifier (VeriStrat) geïdentificeerd in serum van onbehandelde patiënten met NSCLC, die voorspellend is voor progressievrijeoverleving en overleving van behandeling met *EGFR* TKIs, cetuximab and erlotinib plus bevacizumab.⁴⁷⁻⁵⁰ Deze classifier moet worden gevalideerd in een groot, gerandomiseerd prospectieve studie maar is vooralsnog veelbelovend. De voordelen van een MS classifier op serum zijn dat de samples makkelijk beschikbaar zijn, de resultaten volledig geautomatiseerd en snel bekend zijn. Wij voeren momenteel MS onderzoek uit op baseline, week 1 en week 3 serum samples van patiënten geïncubeerd in onze erlotinib-WBRT en erlotinib-sorafenib studies. Resultaten zullen binnenkort beschikbaar zijn.

Aan de andere kant, vertonen bijna alle patiënten na een aanvankelijk goede reactie uiteindelijk ziekteprogressie. Dit soort verworven resistentie, waarbij tumorcellen ontsnappen aan de effecten van bijvoorbeeld *EGFR* remming, wordt veroorzaakt door nieuwe *EGFR* mutaties of door *EGFR* onafhankelijke signaaltransductieroute(s). Het

mechanisme dat in 50% van patiënten met verworven EGFR TKI resistentie aanwezig is, is een T790M-mutatie in het voor EGFR coderende gen.⁵¹ Een nieuwe klasse van irreversibele EGFR/HER2 remmers toont in preklinische studies effectiviteit tegen T790M en er ontstaat minder vaak resistentie vergeleken met de reversibele EGFR TKIs zoals erlotinib and gefitinib.^{52,53} Er zijn een aantal lopende klinische studies, onder ander in ons instituut, die deze nieuwe middelen onderzoeken in patiënten met gevorderd NSCLC, inclusief diegene die ziekteprogressie hebben na gefitinib or erlotinib.

Een ander voorbeeld is MET amplificatie, dat verantwoordelijk is voor 20% van verworven resistentie tegen reversibele EGFR TKIs.⁵⁴ In lopende studies worden MET remmers geëvalueerd in de behandeling voor NSCLC en het monoklonaal antilichaam MetMab ondergaat momenteel fase III onderzoek.^{54,55}

In de nabije toekomst zal hopelijk een meer patiëntspecifiek, geïndividualiseerde behandeling kunnen worden toegepast doormiddel van bijvoorbeeld de detectie van *KRAS* en T790M mutaties, *ALK* translocaties en *MET* amplificatie voorafgaande en/of tijdens behandeling met reversibel EGFR TKI. Echter, onze kennis van primaire en verworven resistentie blijft beperkt. Verder onderzoek naar resistentiemechanismen zal hopelijk nieuwe inzichten geven over hoe dit probleem potentieel te overkomen is. Deze kennis vormt de hoeksteen van meer effectieve, geïndividualiseerde behandeling.

Door het vroegtijdig identificeren van therapiefalen kan een vervolgbehandeling eerder worden geïnitieerd en zal onnodige toxiciteit worden beperkt. De optimale techniek om therapie effect te beoordelen is vooralsnog onbekend. Veelbelovende beeldvormtechnieken zijn PET en DCE-CT scans, zoals hierboven besproken. Een aantal lopende en toekomstige onderzoeken in ons centrum zal hopelijk de rol van deze technieken in responsmeting verduidelijken. De grootste huidige beperkingen zijn echter dat de technieken niet universeel beschikbaar zijn en het ontbreken van gestandaardiseerde protocollen.

Ondanks de veelbelovende resultaten hebben een grootdeel van de patiënten geen baat bij de huidige nieuwe targeted therapieën. Enkel 10-20% van de patiënten met NSCLC heeft bijvoorbeeld een activerende *EGFR* mutatie. Het ontwikkelen van nieuwe, effectieve middelen is afhankelijk van het identificeren en karakteriseren van andere mutaties die een centrale rol spelen in oncogenese en welke dus een potentieel behandelingsdoelwit (target) vormen. Recent, zijn er een aantal van zulke cruciale mutaties in NSCLC geïdentificeerd en middelen gericht op deze mutaties tonen bemoedigende resultaten in klinische studies. *MLL4-ALK* fusie genen, aanwezig in 3-7% van de patiënten met

NSCLC, leiden tot constitutioneel actief tyrosine kinase.⁵⁵ Zulke tumoren zijn gevoelig voor farmacologische remmer van *ALK*. Een recent gepubliceerd fase I studie waarin patiënten met *ALK* positief NSCLC werden behandeld met crizotinib, een *ALK* en *MET* tyrosine kinase remmer, toonde een tumorresponspercentage van of 56% en progressievrijeoverleving van 9.2 maanden.^{56,57} Naar aanleiding van deze veelbelovende resultaten wordt crizotinib nu in fase III onderzoek geëvalueerd in *ALK* positieve patiënten. Andere recent geïdentificeerde klinisch relevante mutaties zijn *HER2* mutaties (2% van NSCLC; medicamenten: lapatinib (onderzoeksfase II), afatinib (onderzoeksfase III), trastuzumab (onderzoeksfase III)), *PIK3CA* mutaties (2% van NSCLC; onderzoeksfase II), *AKT1* mutaties (1% van NSCLC; onderzoeksfase I), *BRAF* mutaties (1-3% van NSCLC, onderzoeksfase II), *MAP2K1* mutaties (1% van NSCLC, onderzoeksfase II), and *MET* amplificaties (hierboven besproken).

Concluderend, met de toenemende kennis van oncogenese en resistentiemechanismen, en het ontwikkelen van nieuwe behandelingstrategieën, beeldvormtechnieken en biochemische testen gaan wij naar een geïndividualiseerde, genotypenspecifiek behandeling van gevorderd NSCLC. Deze spannende ontwikkeling zal de prognose van deze pandemische ziekte substantieel doen verbeteren.

Referentielijst

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
2. www.ikcnet.nl
3. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3016-3024.
4. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13):3210-3218.
5. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47(1):69-80.
6. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(21):4285-4291.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92-98.
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1):57-70.
9. Sorensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol* 1988; 6(9):1474-1480.
10. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):795-803.
11. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4):745-751.
12. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9422):1665-1672.
13. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1):19-23.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8):494-500.
15. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(3):548-553.
16. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119(5):1469-1475.
17. Chidel MA, Suh JH, Greskovich JF, Kupelian PA, Barnett GH. Treatment outcome for patients with primary nonsmall-cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(5):313-319.
18. Girard N, Cottin V, Tronc F et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases. *Lung Cancer* 2006; 53(1):51-58.
19. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, III et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006; 106(9):1998-2004.
20. Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B et al. Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009; 10(3):174-179.
21. Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, Bartolini S, Crino L, Villa E. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol* 2004; 15(7):1042-1047.
22. Fekrazad MH, Ravindranathan M, Jones DV, Jr. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(31):5024-5026.

23. Gridelli C, Maione P, Galetta D et al. Three cases of long-lasting tumor control with erlotinib after progression with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):758-761.
24. Hotta K, Kiura K, Ueoka H et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46(2):255-261.
25. Namba Y, Kijima T, Yokota S et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: review of 15 clinical cases. *Clin Lung Cancer* 2004; 6(2):123-128.
26. Wu C, Li YL, Wang ZM, Li Z, Zhang TX, Wei Z. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. *Lung Cancer* 2007; 57(3):359-64.
27. Magne N, Chargari C, Castadot P et al. The efficacy and toxicity of EGFR in the settings of radiotherapy: Focus on published clinical trials. *Eur J Cancer* 2008; 44(15):2133-2143.
28. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25(4):581-611.
29. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542-2550.
30. Reck M, von PJ, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1227-1234.
31. Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med* 2010; 14(1-2):51-69.
32. Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2442-2449.
33. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25):2380-2388.
34. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2):121-128.
35. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947-957.
36. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:suppl; abstr 7503.
37. Spigel DR, Burris HA, III, Greco FA et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial of Sorafenib and Erlotinib or Erlotinib Alone in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(18):2582-2589.
38. Garfield D. Increasing osteoblastic lesions as a manifestation of a major response to gefitinib. *J Thorac Oncol* 2006; 1(8):859-860.
39. Garfield D, Cadranell J, Normanno N. Osteoblastic metastases in non-small cell lung cancer and its possible significance. *Lung Cancer* 2008; 60(1):146-147.
40. Lemieux J, Guimond J, Laberge F, St-Pierre C, Cormier Y. The bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 2002; 27(7):486-489.
41. Chao HS, Chang CP, Chiu CH, Chu LS, Chen YM, Tsai CM. Bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Clin Nucl Med* 2009; 34(6):346-349.
42. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6):521-529.
43. Hammerman PS, Janne PA, Johnson BE. Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(24):7502-7509.
44. Heideman DA, Thunnissen FB, Doeleman M., Kramer D. A panel of High Resolution Melting (HRM) technology-based assays with direct sequencing possibility for effective mutation screening of EGFR and K-ras genes. *Cell Onco* 2009;31(5):329-33.
45. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008; 359(4):366-377.

46. Yung TK, Chan KC, Mok TS, Tong J, To KF, Lo YM. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(6):2076-2084.
47. Chung CH, Seeley EH, Roder H et al. Detection of tumor epidermal growth factor receptor pathway dependence by serum mass spectrometry in cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(2):358-365.
48. Taguchi F, Solomon B, Gregorc V et al. Mass spectrometry to classify non-small-cell lung cancer patients for clinical outcome after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a multicohort cross-institutional study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(11):838-846.
49. Carbone DP, Salmon JS, Billheimer D et al. VeriStrat classifier for survival and time to progression in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with erlotinib and bevacizumab. *Lung Cancer* 2010; 69(3):337-340.
50. Amann JM, Lee JW, Roder H et al. Genetic and proteomic features associated with survival after treatment with erlotinib in first-line therapy of non-small cell lung cancer in Eastern Cooperative Oncology Group 3503. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2):169-178.
51. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12(19):5764-5769.
52. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27(34):4702-4711.
53. Kwak EL, Sordella R, Bell DW et al. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(21):7665-7670.
54. Hammerman PS, Janne PA, Johnson BE. Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(24):7502-7509.
55. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2):175-180.
56. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(18):1693-1703.
57. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8):2081-2086.